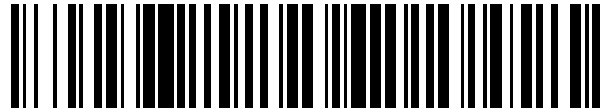


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 450 569**

51 Int. Cl.:

C07D 209/18 (2006.01)

C07D 209/42 (2006.01)

C07D 209/08 (2006.01)

C07D 209/12 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.04.2001 E 01927909 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2013 EP 1276721**

54 Título: **Metilación de compuestos indol utilizando carbonato de dimetilo**

30 Prioridad:

19.04.2000 US 198203 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

25.03.2014

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
GRENZACHERSTRASSE, 124
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

JIANG, XINGLONG

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 450 569 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

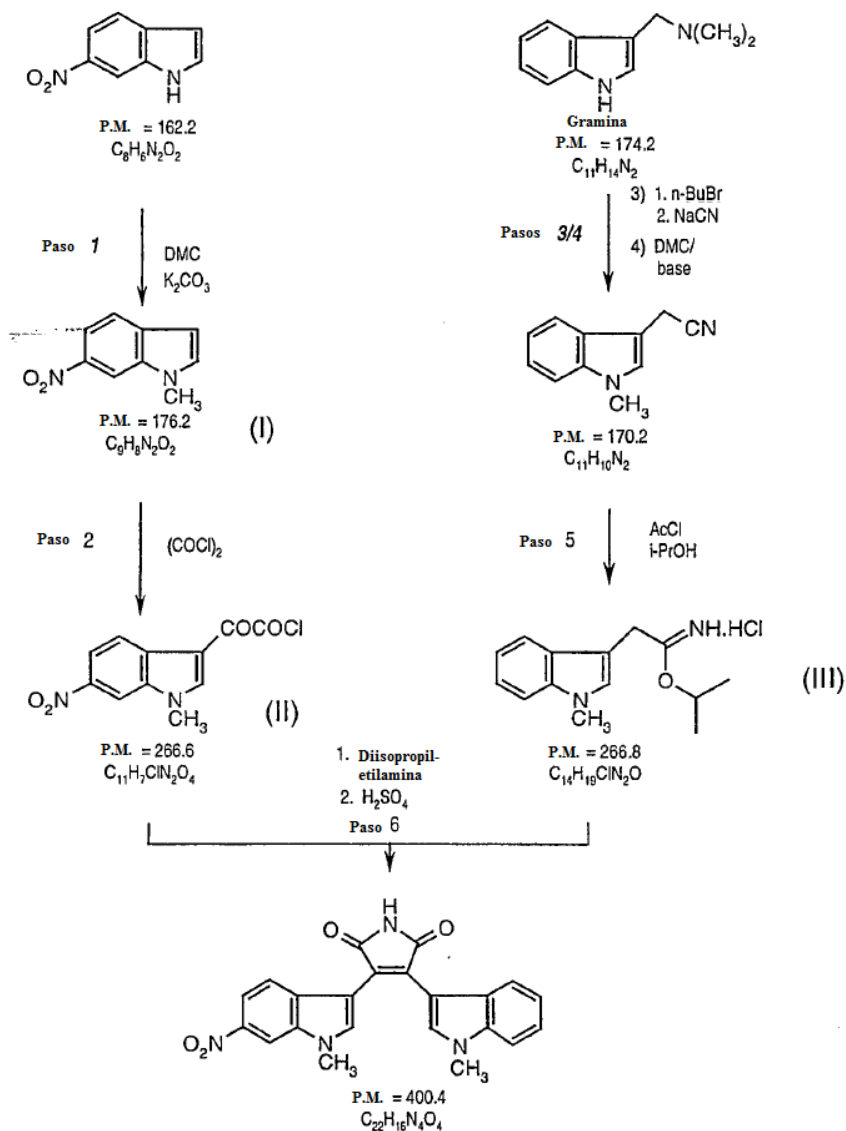
Metilación de compuestos indol utilizando carbonato de dimetilo

5 La invención se refiere a la utilización de carbonato de dimetilo ("DMC") para la N-metilación de compuestos indol.

El compuesto 3-(1-metilindol-3-il)-4-(1-metil-6-nitroindol-3-il)-1H-pirrol-2,5-diona es un inhibidor selectivo de la proteína quinasa C ("PKC") y es útil como un agente antimitótico para el tratamiento oral de tumores sólidos, así como el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como la artritis reumatoide. Este compuesto se describe en la patente de EE.UU. N ° 5.057.614. Una ruta sintética para la preparación de este compuesto utiliza yoduro de metilo como un agente de metilación (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. N ° 6.048.887, que muestra el uso de yoduro de metilo para la N-metilación de un indol para sintetizar compuestos similares). Desafortunadamente, el yoduro de metilo es altamente tóxico y tiene un punto de ebullición bajo. La liberación de yoduro de metilo en el aire está muy restringida. Por consiguiente, existe una necesidad de métodos ecológicos para la metilación de compuestos indol.

El documento FR 2478639 se refiere a la metilación de un compuesto indol específico. El documento PE 0 208 622 se refiere a un proceso para la preparación de derivados de N-metilo de la ergolina.

20 El siguiente esquema muestra un método para la preparación de 3-(1-metil-3-indolil)-4-(1-metil-6-nitro-3-indolil)-1H-pirrol-2,5-diona.



25 Los agentes de metilación comunes, tales como haluros de metilo (MeX, X=Cl, Br, I) y sulfato de dimetilo ("DMS"),

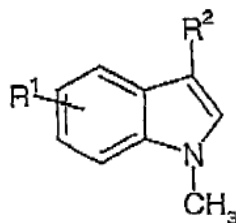
pueden utilizarse para metilar O-, C- y N- en condiciones de reacción suaves. Sin embargo, como se ha descrito anteriormente para el yoduro de metilo, estos agentes plantean problemas graves desde el punto de vista medioambiental y seguridad del proceso. Por otra parte, el carbonato de dimetilo es un agente de metilación comparativamente seguro, no tóxico y respetuoso con el medio ambiente. Los subproductos de su uso, metanol y dióxido de carbono, no están asociados con problemas de eliminación. Por otra parte, para la fabricación de agentes antimitóticos de la clase anterior, que requieren dos metilaciones en el anillo indol, la necesidad es doble. Aunque se ha descrito (Tondo, P., Selva, M., y Bomben, A., Org. Synth. 1998, 76, 169) que DMC se puede utilizar para metilar la posición alfa de un arilacetoneitrilo, en ninguna parte se ha sido sugerido el uso de DMC para la metilación de compuestos que contienen el anillo indol, y mucho menos la N-metilación de los anillos de indol.

Desafortunadamente, el uso de DMC en los procesos de la técnica anterior normalmente requiere altas temperaturas de reacción, (> 180 °C), un autoclave de acero inoxidable, de alta presión, y un gran exceso de carbonato de dimetilo (como disolvente y agente de metilación). Con la ayuda de catalizadores, se pueden utilizar temperaturas de reacción más bajas (100 °C). Sin embargo, dichos catalizadores (por ejemplo, éter corona) son generalmente muy tóxicos y se requieren cámaras de reacción a presión.

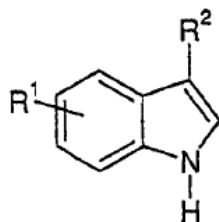
El uso inventivo de carbonato de dimetilo para la N-metilación de un anillo indol forma parte de la presente invención y se da a conocer en la solicitud de patente europea WO 01 / 46178.

Por lo tanto, la presente invención satisface una necesidad en la técnica de un proceso ecológico para la metilación del átomo de nitrógeno en un compuesto de indol en condiciones que no requieren alta presión o temperatura.

La presente invención proporciona un proceso para la fabricación de un compuesto indol metilado de fórmula I



en la que R¹ se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₁-C₆, -OCH₃, -NO₂, -CHO, -CO₂CH₃, y -CN, y R² se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, -CO₂CH₃, -CN, -CHO, -NH₂, -N(alquilo C₁-C₆)₂, -(CH₂)_nCOOH, y -(CH₂)_nCN, donde n es un número entero de 1 a 4, ambos inclusive. El procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



en el que R¹ y R² son como anteriormente, con carbonato de dimetilo en presencia de una base o catalizador adecuado a presión ambiente como se define en la reivindicación 1.

La presente solicitud también proporciona un proceso para la fabricación de un compuesto de la fórmula I en la que R¹ es nitro y en la posición 6, R² es hidrógeno. La presente solicitud también proporciona un proceso para la fabricación de un compuesto de la fórmula I en la que R¹ es hidrógeno, R² es acetonitrilo.

Por otra parte, la presente solicitud proporciona un procedimiento descrito en los Ejemplos 1-4 y 6-19.

En la presente descripción, el término "alquilo", solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena recta o cadena ramificada con 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo C₁-C₆ de cadena recta y ramificada son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, los pentilos isoméricos, y los hexilos isoméricos.

El término "alqueno" se refiere a una cadena de hidrocarburo como se ha definido para alquilo que tiene al menos un doble enlace olefínico (incluyendo por ejemplo, vinilo, alilo y butenilo).

La reacción ocurre a una temperatura entre 120 °C y 134 °C, más preferiblemente entre 126 °C y 130 °C.

Se prefiere que la reacción ocurra en presencia de un disolvente, tal como N,N-dimetilformamida y 1-metil-2-pirrolidinona, el disolvente más preferido es N, N-dimetilformamida.

5 Favorablemente, la reacción ocurre en presencia de un catalizador de transferencia de fase, tal como bromuro de tetrabutilamonio o 18-corona-6, el catalizador más favorable es bromuro de tetrabutilamonio. Los catalizadores de transferencia de fase son conocidos en la técnica y por ejemplo, se describen en Surv. Prog. Chem. 9, 1-54 (1980); Chem. Unserer Zeit 12, 161-168 (1978); Makosza, en Scheffold, Modern Synthetic Methods, Bd. 1, S. 7-100, Frankfurt: Salle u. Sauerländer 1976. Polymer 20, 1048 ff. (1979). Angew. Chem. 91, 464-472 (1979).

10 El proceso puede implicar hacer reaccionar en presencia de carbonato de potasio.

Por supuesto, la reacción puede ocurrir en la presencia tanto de ambos catalizadores carbonato de potasio y bromuro de tetrabutilamonio.

15 El tiempo de reacción puede variar, pero se determina fácilmente por el experto en la materia. Los tiempos de reacción favorables están entre 0,75 horas y 36 horas, preferiblemente entre 1 hora y 26 horas, y más preferiblemente entre 1 hora y 10 horas.

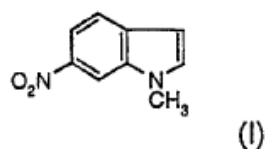
20 Los compuestos preferibles incluyen aquellos en los que R¹ está en la posición 6 y R² es hidrógeno (R¹ es preferiblemente nitro) y aquellos en los que R¹ es hidrógeno y R² es acetonitrilo.

La presente invención concierne también al uso del procedimiento descrito anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula I y para la preparación de 3-(1-metilindol-3-il)-4-(1-metil-6-nitroindol-3-il)-1H-pirrol-2,5-diona.

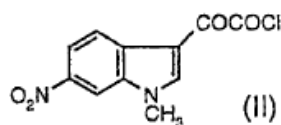
25 Especialmente la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de 3-(1-metilindol-3-il)-4-(1-metil-6-nitroindol-3-il)-1H-pirrol-2,5-diona que comprende

30 a) una metilación del átomo de nitrógeno en un compuesto de indol en la que R¹ está en la posición 6 y R² es hidrógeno como se acaba de describir; seguido de

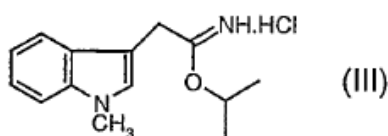
b) una reacción del compuesto de fórmula I



35 con (COCl)₂ para obtener un compuesto de fórmula II,



40 y c) acoplar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III



45 Finalmente, la presente invención se refiere al compuesto de fórmula I preparado mediante el procedimiento tal como se acaba de describir y se reivindica.

La invención se describe a continuación en términos de sus realizaciones preferidas. Estas realizaciones se exponen para ayudar en la comprensión de la invención pero no deben interpretarse como limitantes.

50 El proceso de la N-metilación en cuestión normalmente requiere sólo 2,2 equivalentes de carbonato de dimetilo, una temperatura razonable, y presión ambiente. El término "presión ambiental" se utiliza en este documento para reflejar la presión atmosférica normal. Los procesos ejemplificados a continuación necesitan generalmente sólo cantidades

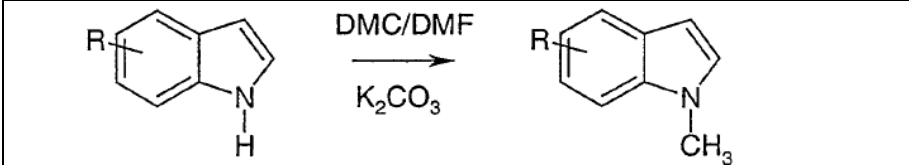
5 catalíticas de bromuro de tetrabutilamonio ("TBAB") o 18-corona-6 sin el uso de una base. Alternativamente, o
 10 adicionalmente, puede utilizarse una base tal como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, o carbonato de potasio.
 Tanto el carbonato de potasio como el TBAB se eliminan fácilmente del producto siguiendo un procedimiento de
 aislamiento que implica la adición de agua. Las cantidades catalíticas de TBAB o 18-corona-6, así como las
 cantidades apropiadas de base, por ejemplo hidróxido de potasio, hidróxido de sodio o carbonato de potasio, son
 fácilmente determinables por el experto en la materia. Generalmente, estas cantidades estarán para TBAB en el
 intervalo entre alrededor de cinco por ciento (5 %) en peso a aproximadamente el ochenta por ciento (80 %) en peso
 de catalizador respecto al sustrato. Un intervalo preferido es entre alrededor del veinte por ciento (20 %) en peso a
 aproximadamente el cuarenta por ciento (40 %) en peso de catalizador respecto al sustrato, siendo más preferido el
 intervalo entre alrededor del veinte por ciento (20 %) en peso a aproximadamente el treinta por ciento (30 %) en
 peso de catalizador respecto al sustrato. Para 18-corona-6, las cantidades estarán generalmente en el intervalo de
 aproximadamente cinco por ciento (5 %) en peso a aproximadamente el diez por ciento (10 %) en peso de
 catalizador respecto al sustrato. Preferiblemente, el 18-corona-6 está presente en aproximadamente el cinco por
 ciento (5 %) en peso de catalizador respecto al sustrato.

15 El procedimiento en cuestión puede llevarse a cabo mediante la mezcla de un sustrato de indol con carbonato de
 dimetilo en presencia de una base o un catalizador en un disolvente adecuado, tal como N,N-dimetilformamida
 ("DMF") o 1-metil-2-pirrolidinona ("NMP"), seguido de calentamiento de la mezcla de reacción a reflujo durante un
 corto período de tiempo (normalmente de 2 a 3 horas). La elección de la temperatura de reacción es fácilmente
 20 determinable por el experto en la materia. La temperatura de reacción estará normalmente por encima del punto de
 ebullición del reactivo, alrededor de 90 °C para DMC. La reacción se puede parar mediante la adición de agua,
 después de lo cual el producto se puede obtener ya sea por filtración o por extracción con un disolvente adecuado.
 El proceso normalmente resulta en el producto deseado con buen rendimiento con alta calidad. Por ejemplo, cuando
 se utiliza 6-nitroindol para llevar a cabo la reacción, se obtiene un 96 % de 1-metil-6-nitroindol con una pureza del
 25 99,5 % (en peso). Sólo se detectó un 0,3 % de una impureza.

El proceso descrito a continuación es un procedimiento general. Si el producto no es sólido, la filtración no es
 necesaria, en su lugar, el producto deseado puede extraerse de la mezcla acuosa usando un disolvente adecuado,
 por ejemplo, metil terc-butil éter, o acetato de etilo.

30 Se analizó el efecto de diversos sustituyentes en la metilación de un sistema de indol usando DMC. La Tabla 1
 registra los efectos de varios grupos funcionales aceptores de electrones en la reacción de N-metilación. No se
 encontró mucha diferencia en términos de tiempo de reacción o de rendimiento obtenidos de los indoles N-metilados
 cuando los grupos funcionales están presentes en el anillo de fenilo o el anillo de pirrol del sistema indol. Todos los
 35 sustratos analizados con este método proporcionaron un alto rendimiento (> 95 %), excepto en el caso del indol-3-
 carboxaldehído donde se obtuvo el correspondiente indol N-metilado con un rendimiento del 85 %.

Tabla 1. Efecto de sustituyentes aceptores de electrones de la N-metilación de indoles

		
R	tiempo de reacción (h)	Rendimiento del producto deseado (%)
3-CN	3,5	97
4-NO ₂	2	96
5-NO ₂	3	97
6-NO ₂	2	97
5-Br	3,5	95
6-Cl	3,5	96
3-CHO	3,5	85
3-CO ₂ CH ₃	3,5	96

40 El grupo R puede estar en cualquier posición del sistema indol excepto en la posición 1. También se analizó la
 reacción entre los ácidos indol-3-carboxílicos y carbonato de dimetilo. La selectividad entre la O-metilación y la N-
 metilación no fue tan alta como cabía esperar. Sin embargo, como era de esperar, bajo las condiciones de reacción,
 la esterificación de un grupo carboxilo fue un poco más rápido que la N-metilación. Por ejemplo, la reacción de ácido
 45 indol-3-propiónico con carbonato de dimetilo en presencia de carbonato de potasio en DMF proporcionó tanto una
 sustancia O,N-dimetilada en un rendimiento del 65 % después de 4 horas a temperatura de reflujo, junto con un 30
 % de producto O-metilado. Después de calentar la mezcla de reacción a reflujo durante otras 4 horas, sólo se obtuvo
 el producto O,N-dimetilado aislado en un rendimiento del 93 %. Como se demuestra en la Tabla 2, se observaron
 resultados similares con ácido indol-3-acético. Pero cuando el ácido indol-3-carboxílico se sometió a las condiciones
 50 de reacción típicas, junto con el 50 % del producto dimetilado obtenido, se aisló un 45 % de N-metilindol, formado

como resultado de la descarboxilación de ácido indol-3-carboxílico en la temperatura de reacción (128 °C).

Tabla 2. Diferencias en las tasas de N- y O-metilación de ácidos indolcarboxílicos con carbonato de dimetilo.

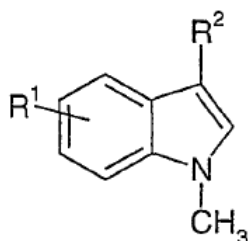
n	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento del producto (%)
0	5	R = R ₁ = Me (50)
		N-Metilindol (45)
1	6	R = R ₁ = Me (89)
		R = Me, R ₁ = H (8)
2	8	R = R ₁ = Me: 95
	4	R = R ₁ = Me (65)
		R = Me, R ₁ = H (30)
	8	R = R ₁ = Me (93)

5 Como se ha descrito antes, el sustituyente puede estar unido a cualquier posición del núcleo de indol, excepto en la posición 1.

10 Con el carbonato de dimetilo como agente metilante, también se analizó la N-metilación de sistema de indol que contiene grupos donadores de electrones. Para un ejemplo, la N-metilación de 5-metoxiindol con carbonato de dimetilo a temperatura de reflujo durante 5 horas proporcionó 1-metil-5-metoxiindol en un rendimiento aislado de 97 %.

15 Sin embargo, otros sustratos tales como indol, gramina, indol-3-metanol, indol-3-etanol y la triptamina proporcionaron una mezcla compleja de productos no identificados. Estos resultados indican que la N-metilación con carbonato de dimetilo no es aplicable a tales sistemas de indol.

Un aspecto de la invención también es el uso de un procedimiento de la presente invención para la preparación de compuestos de fórmula I



20 Para ilustrar adicionalmente la utilidad de este método, se utilizó indol-3-acetonitrilo como un sustrato para examinar la selectividad entre la metilación de un nitrógeno del indol y la C-metilación de un grupo metileno activado presente en la molécula. Como se puede ver en la Tabla 3, sin embargo, se puede utilizar carbonato de dimetilo para N-metilación preferentemente indol-3-acetonitrilos con sólo una pequeña cantidad de C-metilación concurrente mediante la variación de las condiciones de reacción. En la presencia de carbonato de potasio, indol-3-acetonitrilo proporcionó, junto con un 89 % del producto esperado 1-metilindol-3-acetonitrilo, el producto secundario C,N dimetilado, rac-2-(1-metilindol-3-il)propionitrilo en un rendimiento del 8 %.

25 Con la ayuda de un catalizador de transferencia de fase ("PTC"), tales como 18-corona-6 o bromuro de tetrabutilamonio, la formación del subproducto dimetilado fue suprimida en alrededor un 3 %. Bajo las últimas condiciones de reacción, se aisló aproximadamente el 90 % del producto deseado, 1-metilindol-3-acetonitrilo.

Esquema 3

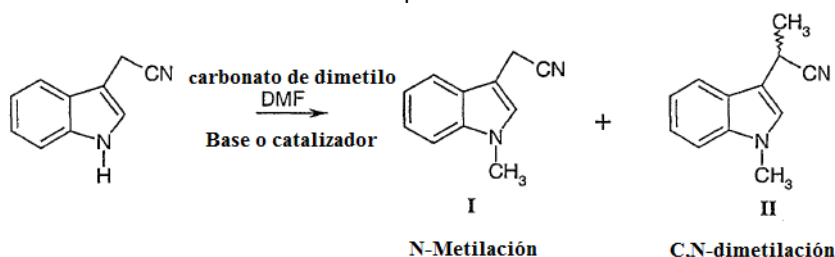


Tabla 3. Selectividad entre N- y C-metilación de indol-3-acetonitrilo

base	catalizador	Composición de producto de reacción bruto (anal. HPLC)		rendimiento aislado
		I	II	I + II
K ₂ CO ₃		89 %	8 %	89 %
K ₂ CO ₃	N-Bu ₄ NBr	86,6 %	9,7 %	90,5 %
	N-Bu ₄ NBr	93,8 %	2,9 %	91,5 %
KOH	N-Bu ₄ NBr	94,4 %	3,1 %	80 %
NaOH	18-corona-6	91 %	3 %	78 %

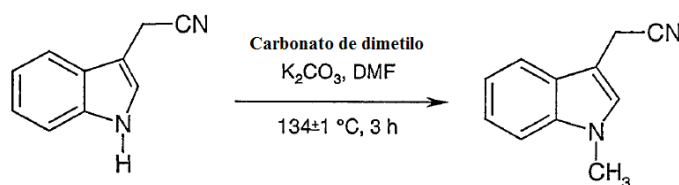
Ejemplos

5

Se han realizado los experimentos de los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

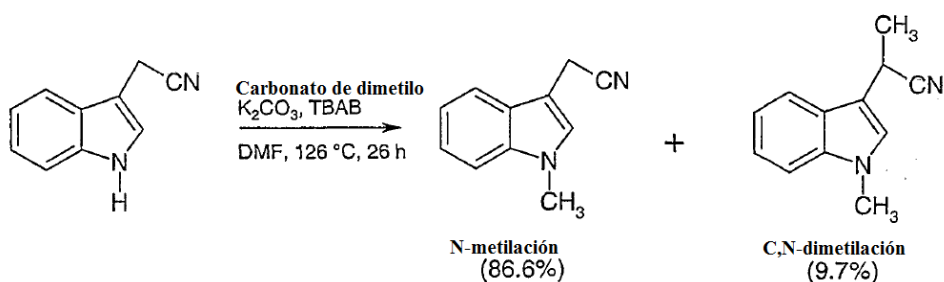
10 Preparación de 1-metilindol-3-acetonitrilo



15 Un matraz de tres bocas de 500 ml, equipado con un termoacoplador, un condensador, y un embudo de adición se cargó con indol-3-acetonitrilo (10,0 g, 0,064 moles), carbonato de potasio (5,0 g, 36 mmol), N,N-dimetilformamida (60 ml) y carbonato de dimetilo (11,0 ml, 0,13 moles). La mezcla resultante se calentó a $124 \pm 1 \text{ } ^\circ\text{C}$. El progreso de la reacción se monitorizó mediante HPLC. Después de 10 h a esta temperatura, la presencia del indol de partida no pudo detectarse. La mezcla de reacción se enfrió entre cero y $-5 \text{ } ^\circ\text{C}$. Se añadió agua (140 ml) que dio como resultado la formación de un precipitado. La mezcla se agitó a $-5 \text{ } ^\circ\text{C}$ durante 1 hora, después el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua (150 ml), y se secó a alto vacío a $45 \text{ } ^\circ\text{C}$ durante 24 h para proporcionar 1-metilindol-3-acetonitrilo (I y II, 9,69 g, 89 %) como un sólido marrón.

Ejemplo 2

25 Síntesis de 1-metilindol-3-acetonitrilo y rac.-2-(1-metilindol-3-il) propionitrilo.

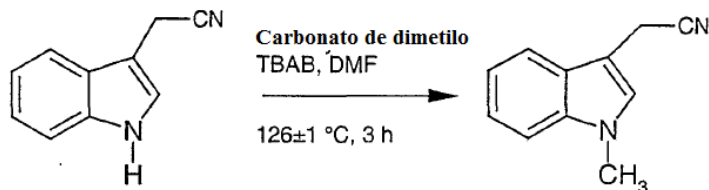


30 Una mezcla de indol-3-acetonitrilo (5,0 g, 32,01 mmol), carbonato de potasio (en polvo, 2,5 g), carbonato de dimetilo (10 ml, 118,8 mmol), N,N-dimetilformamida (40 ml) y bromuro de tetrabutilamonio 0,5 g se mezclaron conjuntamente y se calentaron a $126 \text{ } ^\circ\text{C}$ durante 6 h. A continuación, se añadió una segunda porción de carbonato de dimetilo (3 ml, 35,6 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante otras 17 h. El material de partida estaba todavía presente, por lo que se añadió una tercera porción de carbonato de dimetilo (3 ml, 35,6 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante otras 3 h. El análisis de la mezcla de reacción en este punto mostró que era principalmente una mezcla de dos compuestos, 1-metilindol-3-acetonitrilo (86,6 %) junto con un segundo componente menor identificado como rac.-2-(1-metilindol-3-il) propionitrilo (9,7 %). El indol de partida no pudo ser detectado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, a continuación se diluyó con agua (80 ml) y se extrajo con metil terc-butil éter (100 ml) La capa orgánica separada se lavó dos veces con agua (100 ml) y después la solución se concentró al vacío a $\sim 20 \text{ ml}$. El concentrado se enfrió en un baño de hielo a medida que se iba añadiendo heptano (100 ml) gota a gota con agitación vigorosa. La mezcla se enfrió a $-15 \text{ } ^\circ\text{C}$ y el sólido resultante se separó mediante filtración, se lavó con heptano (50 ml) y se secó al vacío a $25 \text{ } ^\circ\text{C}$ para proporcionar 1-metilindol-3-acetonitrilo (I) y rac.-2-(1-metilindol-3-il) propionitrilo (II).

Ejemplo 3

Preparación de 1-metilindol-3-acetonitrilo.

5



10

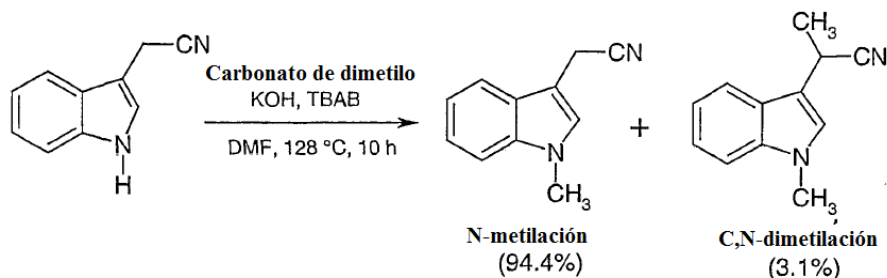
Un matraz de tres bocas de 1 l, equipado con un termoacoplador, un condensador, y un embudo de adición se cargó con indol-3-acetonitrilo (58,0 g, 90 % de pureza = 0,334 moles), bromuro de tetrabutilamonio (11,6 g, 36 mmoles), N,N-dimetilformamida (348 ml) y carbonato de dimetilo (92,8 ml, 1,10 mol) y la mezcla resultante se calentó a 126 ± 1 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante HPLC y después de 3 horas a esta temperatura, la presencia del indol de partida restante no se pudo detectar. Después de enfriar la mezcla de reacción entre cero y -5 °C, se añadió agua (696 ml) que resultó en la formación de un precipitado. La mezcla se agitó a -5 °C durante 1 hora, después el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua (150 ml) y se secó a alto vacío a 45 °C durante 24 h para proporcionar 1-metilindol-3-acetonitrilo (52,0g, 91,5 %) como un sólido marrón.

15

Ejemplo 4

Síntesis de 1-metilindol-3-acetonitrilo y rac.-2-(1-metilindol-3-il) propionitrilo.

20



25

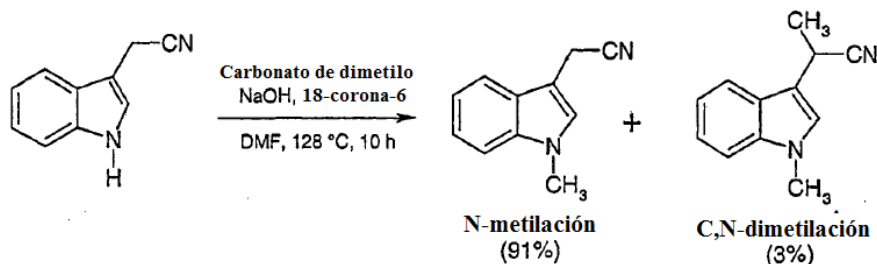
Una mezcla de indol-3-acetonitrilo (4,0 g, 25,6 mmoles), hidróxido de potasio (palet, 2,5 g), carbonato de dimetilo (8 ml, 94,9 mmol), N,N-dimetilformamida (50 ml) y bromuro de tetrabutilamonio 0,5 g se mezclaron conjuntamente y se calentaron a 128 °C durante 10 h. El análisis de la mezcla de reacción en este punto mostró que era principalmente una mezcla de dos compuestos, 1-metilindol-3-acetonitrilo (94,4 %) junto con un segundo componente menor identificado como rac.-2-(1-metilindol-3-il) propionitrilo (3,1 %). El indol de partida no pudo ser detectado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, a continuación se diluyó con agua (120 ml). La mezcla se enfrió a -15 °C, y se formó el precipitado. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h. El sólido resultante se separó por filtración, se lavó con heptano (50 ml) y se secó al vacío a 25 °C para proporcionar 3,60 g de 1-metilindol-3-acetonitrilo (I) y subproducto C,N-dimetilado (II).

30

Ejemplo de referencia 5

Síntesis de 1-metilindol-3-acetonitrilo y rac.-2-(1-metilindol-3-il) propionitrilo.

35



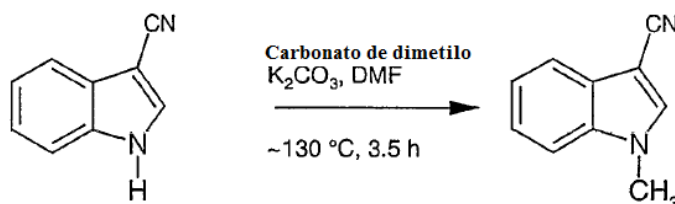
40

Un matraz de 250 ml de tres bocas se cargó con indol-3-acetonitrilo (5,0 g, 32,0 mmoles), hidróxido de sodio (escamas, 2,5 g), carbonato de dimetilo (6,6. mL, 78,3 mmol), N,N-dimetilformamida (40 ml), y 25 mg de 18-corona-

6. La mezcla resultante se calentó a 127 °C durante 10 h. El análisis de la mezcla de reacción en este punto mostró que era principalmente una mezcla de dos compuestos, 1-metilindol-3-acetonitrilo (90,8 %) junto con un segundo componente menor identificado como rac.-2-(1-metilindol-3-il) propionitrilo (3,0 %). No se detectó indol de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, a continuación se diluyó con agua (100 ml). La mezcla se enfrió a -15 °C, y se formó un precipitado. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h. El sólido resultante se separó por filtración, se lavó con heptano (50 ml), y se secó al vacío a 25 °C para proporcionar 4,3 g de 1-metilindol-3-acetonitrilo (I) y subproducto C,N-dimetilado (II).

Ejemplo 6

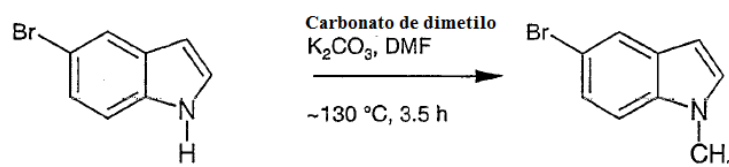
Preparación de 1-metilindol-3-carbonitrilo.



Una mezcla de indol-3-carbonitrilo (1,0 g, 7,03 mmol), carbonato de potasio (0,5 g), N,N-dimetilformamida (10 ml) y carbonato de dimetilo (1,8 ml, 21,4 mmoles) se agitó y se calentó a de reflujo, (~ 130 °C). La reacción (monitorizada por HPLC) se completó a las 3,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 3 °C y se añadió lentamente agua fría (25 ml). La suspensión oleosa resultante se extrajo con metil terc-butil éter (40 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (3 x 25 ml), se secó y se evaporó al vacío para obtener 1,07 g del producto, 1-metilindol-3-carbonitrilo, como un aceite oscuro (rendimiento 97,4 %).

Ejemplo 7

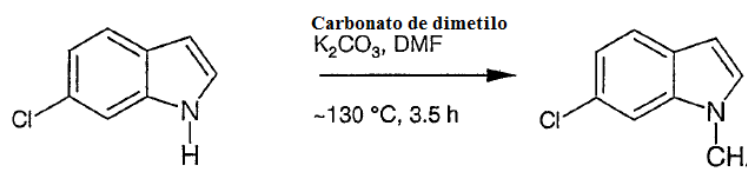
Preparación de 5-bromo-1-metilindol.



5-bromoindol (3,0 g, 15,38 mmol), carbonato de potasio (1,5 g), N,N-dimetilformamida (20 ml) y carbonato de dimetilo (3,9 ml, 46 mmol) se agitaron y se calentaron a reflujo (~ 130 °C) durante 3,5 horas. La reacción se controló por HPLC. Después, la mezcla se enfrió a ~ 3 °C, y la adición lenta de agua enfriada con hielo (50 ml) resultó en la separación del producto como un aceite de color marrón claro. La mezcla se extrajo con metil terc-butil éter (40 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (3 x 25 ml). El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar 3,06 g de 5-bromo-1-metilindol como un aceite de color marrón claro (rendimiento 94,8 %).

Ejemplo 8

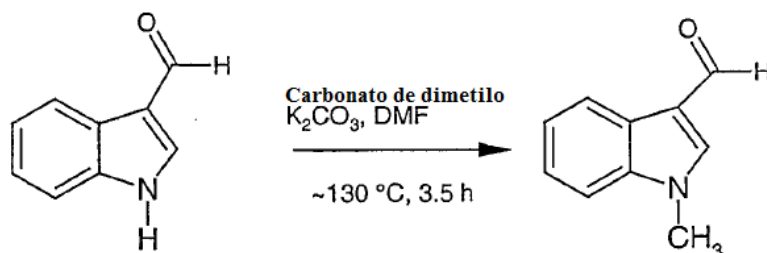
Preparación de 6-cloro-1-metilindol.



6-cloroindol (1,0 g, 6,59 mmol), carbonato de potasio (0,5 g), N,N-dimetilformamida (10 ml) y carbonato de dimetilo (1,7 ml, 20,21 mmol) se agitaron y se calentaron a reflujo (~ 130 °C). El indol de partida se consumió a las 3,5 h (según lo determinado por HPLC). Después la mezcla se enfrió a ~ 3 °C, se añadió agua helada (50 ml) y la suspensión oleosa resultante se extrajo con metil terc-butil éter (40 ml). La capa orgánica separada se lavó con agua (3 x 25 ml), después se evaporó al vacío para proporcionar 5-cloro-1-metilindol como un aceite de color amarillo claro (1,05 g, rendimiento 96,1 %).

Ejemplo 9

Preparación de 1-metilindol-3-carboxaldehído.



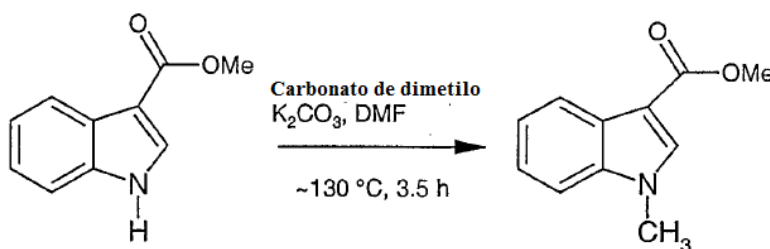
5

Una mezcla de indol-3-carboxaldehído (3 g, 20,67 mmol), carbonato de potasio (1,5 g), N,N-dimetilformamida (20 ml) y carbonato de dimetilo (5,2 ml, 61 mmol) se agitaron y se calentaron a reflujo (~ 130 °C). En diversos intervalos de tiempo, el progreso de la reacción se controló mediante HPLC y se completó a las 3,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a ~ 3 °C y se añadió lentamente agua enfriada con hielo (60 ml). La suspensión oleosa de color oscuro resultante se extrajo con metil terc-butil éter (60 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml). El extracto orgánico se evaporó a presión reducida para proporcionar 1-metilindol-3-carboxaldehído como un aceite marrón oscuro (1,98 g, rendimiento del 85 %).

10

15 Ejemplo 10

Preparación de 1-metilindol-3-carboxilato de metilo.



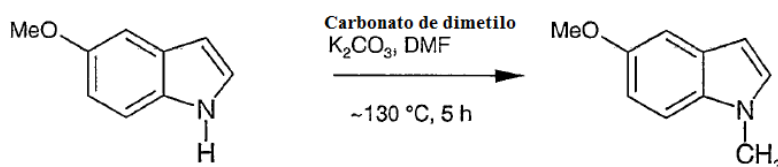
20

indol-3-carboxilato de metilo (5,0 g, 28,54 mmol), carbonato de potasio (2,5 g), N,N-dimetilformamida (35 ml) y carbonato de dimetilo (7,2 ml, 85 mmol) se combinaron y se la mezcla agitada se calentó a reflujo (~ 130 °C). A las 3,5 h, la reacción se había completado según se determinó mediante análisis de HPLC. Después de enfriar la mezcla de reacción a ~ 3 °C, se añadió lentamente agua helada (100 ml). El sólido resultante casi blanco se recuperó por filtración y se lavó con agua (2 x 50 ml). El sólido no se purificó más, sino que se secó al vacío a 45 °C durante 24 h para proporcionar 5,2 g de 1-metilindol-3-carboxilato de metilo (rendimiento 96,3 %).

25

Ejemplo 11

30 Preparación de 5-metoxi-1-metilindol.



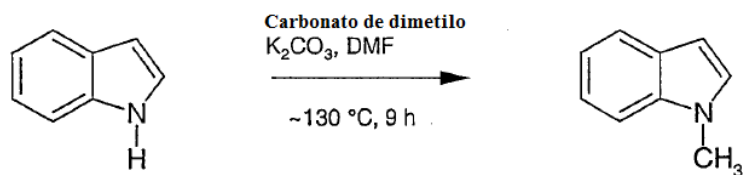
35

Una mezcla de 5-metoxiindol (1 g, 6,79 mmol), carbonato de potasio (0,5 g), N,N-dimetilformamida (10 ml) y carbonato de dimetilo (1,7 ml, 20 mmol) se agitaron y se calentaron a reflujo (~ 130 °C). El progreso de la reacción se monitorizó mediante HPLC. A las 5 h, el indol de partida se había consumido y después la mezcla se enfrió a ~ 3 °C, se trató con agua helada (30 ml). El precipitado formado se separó por filtración, después se lavó a su vez con agua (2 x 30 ml) y hexanos (30 ml). El producto incoloro se secó al vacío a 25 °C durante 48 horas para proporcionar 5-metoxi-1-metilindol (1,067g, rendimiento 97,4 %).

40

Ejemplo 12

Preparación de 1-metilindol.

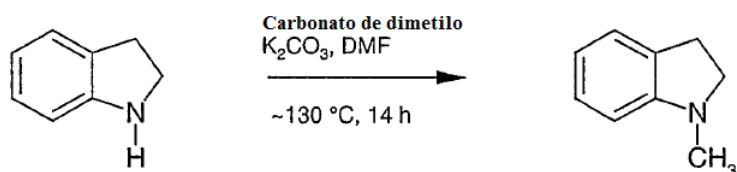


5 Indol (10 g, 85,4 mmol), carbonato de potasio (5 g), N,N-dimetilformamida (70 ml) y carbonato de dimetilo (11 ml, 0,13 mol) se mezclaron conjuntamente y se sometieron a reflujo ($\sim 130\text{ }^\circ\text{C}$) durante 2 h. En este punto el análisis de TLC de la reacción mostró dos compuestos, el indol N-metilado junto con una cantidad significativa de material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a $\sim 50\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió una segunda porción de carbonato de dimetilo (5,5 ml, 0,065 moles). La mezcla se calentó a reflujo durante otras 7 h hasta que el análisis por TLC indicó el consumo total del indol de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó lentamente con agua (150 ml). La mezcla resultante se extrajo con metil terc-butil éter (150 ml) y la capa orgánica separada se lavó con agua (2 x 100 ml). El disolvente se evaporó al vacío para proporcionar 10,8 g de 1-metilindol como un aceite amarillo claro (rendimiento 96,5 %).

Ejemplo 13

15

Preparación de 1-metilindolina.

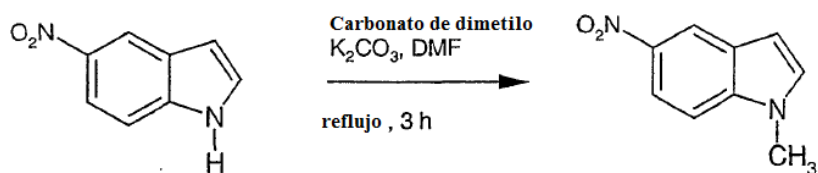


20 Indolina (3 g, 0,025 moles), carbonato de potasio (1,5 g), N,N-dimetilformamida (20 ml) y carbonato de dimetilo (6,4 ml, 0,076 mol) se mezclaron conjuntamente y se calentaron a reflujo (alrededor de $130\text{ }^\circ\text{C}$) durante 14 h. La reacción, monitorizada por HPLC, se completó al cabo de 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, a continuación se diluyó lentamente con agua (50 ml) y se extrajo con metil terc-butil éter (60 ml). El extracto orgánico se lavó con agua (3 x 50 ml) y la solución se evaporó hasta un peso constante a presión reducida para proporcionar 3,13 g del producto, N-metilindolina como un aceite de color amarillo claro (rendimiento 95 %).

Ejemplo 14

30

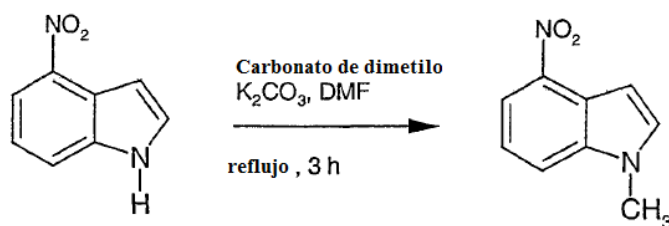
Síntesis de 1-metil-5-nitroindol.



35 Un matraz de tres bocas de 500 ml, equipado con un termoacoplador, un condensador, y un embudo de adición se cargó con 5-nitroindol (20,0 g, 12,3 mmol), carbonato de potasio (4,0 g, 29 mmol), N,N-dimetilformamida (80 ml) y carbonato de dimetilo (22 ml, 26,14 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo. La reacción se monitorizó mediante HPLC o TLC (sistema disolvente: 30 % acetato de etilo en heptano). Un análisis de la mezcla de reacción después de 3 horas a reflujo, por los métodos anteriores, no pudo detectar cualquier resto de 5-nitroindol. La mezcla de reacción se enfrió a $10 \pm 5\text{ }^\circ\text{C}$ y se diluyó con agua (160 ml) que dio como resultado la formación de un precipitado amarillo. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h, el sólido se recogió por filtración, después se lavó con agua (100 ml) y se secó a alto vacío a $60\text{-}65\text{ }^\circ\text{C}$ durante 24 h para proporcionar 1-metil-4-nitroindol (21,1 g, 97,1 %) como un sólido amarillo.

Ejemplo 15

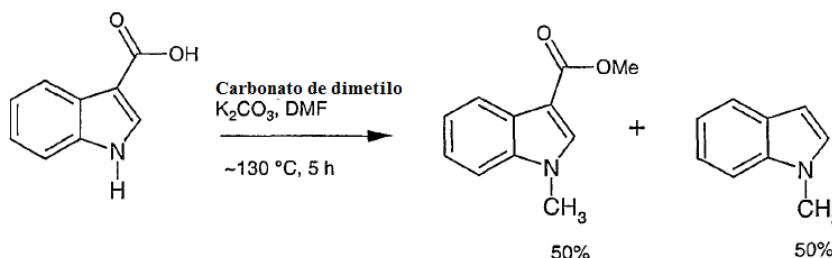
45 Síntesis de 1-metil-4-nitroindol.



1-metil-4-nitroindol se preparó a partir de 4-nitroindol en un rendimiento del 96 % usando las mismas condiciones experimentales y procedimiento de aislamiento descritos en el Ejemplo 11 para la preparación del 1-metil-4-nitroindol isomérico.

Ejemplo 16

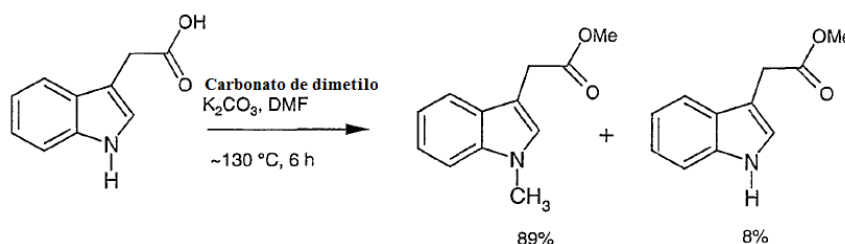
Preparación de 1-metilindol-3-carboxilato de metilo y 1-metilindol.



A un matraz de fondo redondo de tres bocas se cargó ácido 3-indolcarboxílico (2,5 g, 15,51 mmol), carbonato de potasio (polvo, 1,25 g), N,N-dimetilformamida (20 ml) y carbonato de dimetilo (3,9 ml, 46,3 mmoles). A medida que la mezcla agitada se calentó a reflujo (~ 130 °C), la desaparición de indol de partida se monitorizó por HPLC. Después de 5 h, la reacción se completó, a continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua (50 ml) y metil terc-butil éter (100 ml). La capa orgánica separada se lavó con agua (2 x 50 ml) y los volátiles se evaporaron a presión reducida. La purificación del producto en bruto obtenido mediante el uso de cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó el 1-metilindol-3-carboxilato de metilo (rendimiento del 50 %) y el subproducto 1-metilindol descarboxilado (rendimiento 45 %).

Ejemplo 17

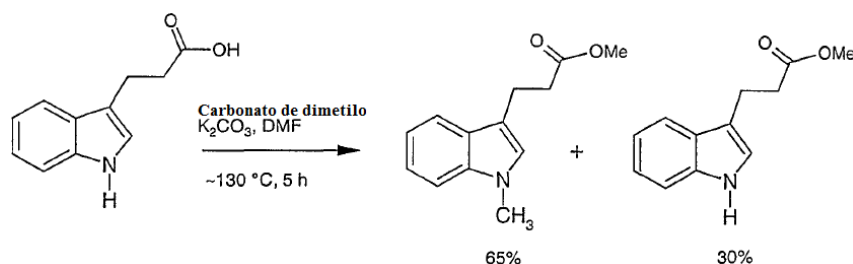
Preparación de 1-metilindol-3-acetato de metilo y 1-indol-3-acetato de metilo.



A un matraz de fondo redondo de tres bocas se cargó ácido indol-3-acético (3,0 g, 17,12 mmol), carbonato de potasio (en polvo, 1,5 g), N,N-dimetilformamida (20 ml) y carbonato de dimetilo (4,3 ml, 51,07 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo (~ 130 °C) durante 6 horas en cuyo tiempo el análisis de la reacción por HPLC indicó que el material de partida se había consumido. Después que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se repartió entre agua (50 ml) y metil terc-butil éter (60 ml). La capa orgánica separada se lavó con agua (2 x 50 ml) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto, mostró contener por análisis de HPLC 1-metilindol-3-acetato de metilo (89 %) y 1-indol-3-acetato de metilo (8 %), se separó en los componentes individuales mediante el uso de cromatografía en columna sobre gel de sílice. Rendimiento total 3,2 g, 2,8 g de 1-metilindol-3-acetato de metilo y 0,40 g de 1-indol-3-acetato de metilo.

Ejemplo 18

Preparación de 1-metilindol-3-acetato de metilo y 1-indol-3-acetato de metilo.

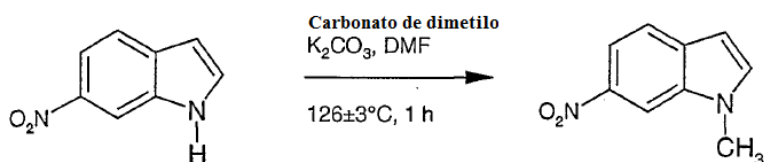


5 Una mezcla agitada de ácido indol-3-propiónico (1,0 g, 5,28 mmol), carbonato de potasio (polvo, 0,25 g), N,N-dimetilformamida (10 ml) y carbonato de dimetilo (1,33 ml, 15,7 mmol) se calentó a reflujo (~ 130 °C). Después de haber agitado la reacción durante 5 h a reflujo, no se detectaron niveles de material de partida, como se determinó mediante análisis de HPLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, a continuación se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con metil terc-butil éter (40 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml) y la solución se concentró a presión reducida. El producto en bruto, que se muestra mediante análisis de HPLC contenía 1-

10 metilindol-3-propionato de metilo (65 %) y 1-indol-3-propionato de metilo (30 %), se separó en los productos individuales mediante el uso de cromatografía en columna sobre gel de sílice. El rendimiento total fue de 1,01 g, 0,66 g de 1-metilindol-3-propionato de metilo y 0,35 g de 1-indol-3-propionato de metilo.

Ejemplo 19

15 Preparación de 1-metil-6-nitroindol.

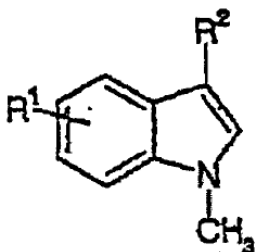


20 Un matraz de tres bocas de 1L, equipado con un termoacoplador, condensador y embudo de adición se cargó con 6-nitroindol (60,0 g, 0,37 moles), carbonato de potasio (12,0 g, 87 mmol), N,N-dimetilformamida (240 ml) y carbonato de dimetilo (66 ml, 0,784 moles) y la mezcla agitada resultante se calentó a 126 ± 3 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante HPLC o TLC (sistema disolvente: 30 % acetato de etilo en heptano). Después de 1 h a esta temperatura, 6-nitroindol residual no pudo ser detectado. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió a 10 ± 5 °C y se diluyó lentamente con agua (480 ml). A medida que se añadía el agua, se formó un precipitado amarillo. La mezcla

25 resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después el sólido se recuperó mediante filtración, se lavó con agua (250 ml) y se secó a alto vacío a 60-65 °C durante 24 h para proporcionar 62,6 g de 1-metil-6-nitroindol (rendimiento 96,1 %) como un sólido amarillo.

REIVINDICACIONES

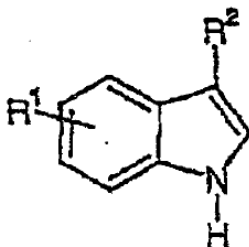
1. Un proceso para la fabricación de un compuesto indol metilado de la fórmula I



5

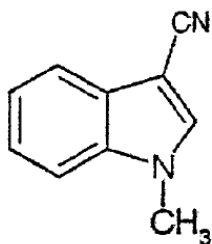
en la que R¹ se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₁-C₆, -OCH₃, -NO₂, -CHO, -CO₂CH₃, y-CN, y R² se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, -CO₂CH₃, -CN, -CHO, -NH₂, -N(alquilo C₁-C₆)₂, -(CH₂)_nCOOH, y-(CH₂)_nCN, donde n es un número entero de 1 a 4, ambos inclusive, o un compuesto de la fórmula I en la que R¹ es en la posición 6 y R² es hidrógeno, o un compuesto de la fórmula I en la que R² es acetonitrilo y R¹ es hidrógeno, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

10



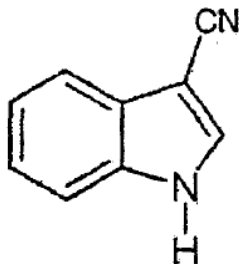
15

en la que R¹ y R² son como anteriormente, con carbonato de dimetilo en presencia de carbonato de potasio (K₂CO₃) y / o bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) como catalizador de transferencia de fase, y a una temperatura entre 120 °C y 134 °C a presión ambiente, o un proceso para la fabricación de un compuesto de la fórmula:



20

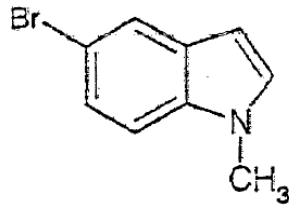
que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



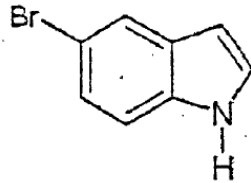
25

con carbonato de dimetilo en presencia de carbonato de potasio (K₂CO₃) y a una temperatura entre 120 °C y 134 °C a temperatura ambiente presión,

o un proceso para la fabricación de un compuesto de la fórmula:



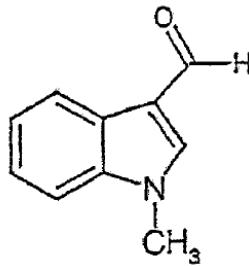
que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



5

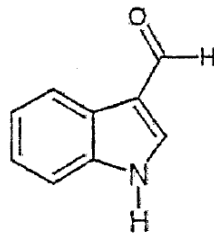
con carbonato de dimetilo en presencia de carbonato de potasio (K_2CO_3) y a una temperatura entre 120 °C y 134 °C a presión ambiente, o

10 un proceso para la fabricación de un compuesto de la fórmula:



15

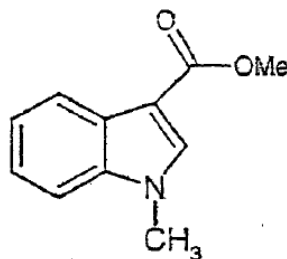
que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



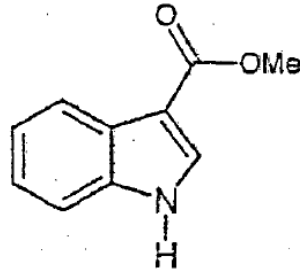
20

con carbonato de dimetilo en presencia de carbonato de potasio (K_2CO_3) y a una temperatura entre 120 °C y 134 °C a presión ambiente, o

un proceso para la fabricación de un compuesto de la fórmula:



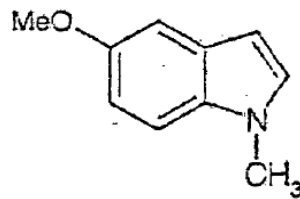
25 que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



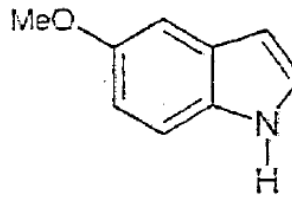
con carbonato de dimetilo en presencia de carbonato de potasio (K_2CO_3) y a una temperatura entre 120 °C y 134 °C a presión ambiente, o

5

un proceso para la fabricación de un compuesto de la fórmula:



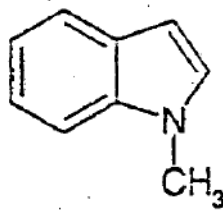
10 que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



con carbonato de dimetilo en presencia de carbonato de potasio (K_2CO_3) y a una temperatura entre 120 °C y 134 °C a presión ambiente, o

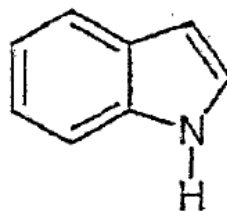
15

un proceso para la fabricación de un compuesto de la fórmula:



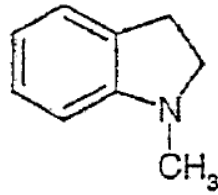
20

que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

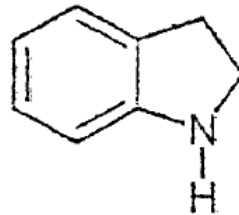


25 con carbonato de dimetilo en presencia de carbonato de potasio (K_2CO_3) y a una temperatura entre 120 °C y 134 °C a presión ambiente, o

un proceso para la fabricación de un compuesto de la fórmula:



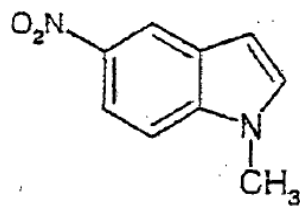
que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



5

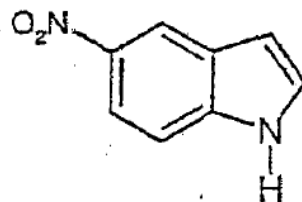
con carbonato de dimetilo en presencia de carbonato de potasio (K_2CO_3) y a una temperatura entre 120 °C y 134 °C a presión ambiente, o

10 un proceso para la fabricación de un compuesto de la fórmula:



15

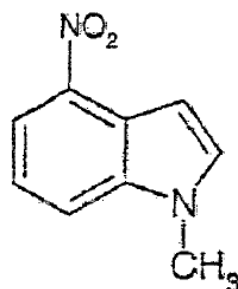
que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



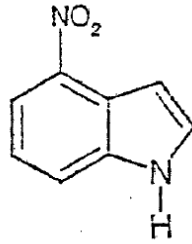
20

con carbonato de dimetilo en presencia de carbonato de potasio (K_2CO_3) y a una temperatura entre 120 °C y 134 °C a presión ambiente, o

un proceso para la fabricación de un compuesto de la fórmula:



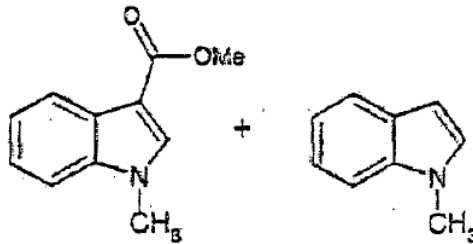
25 que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



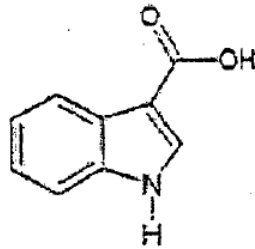
con carbonato de dimetilo en presencia de carbonato de potasio (K_2CO_3) y a una temperatura entre 120 °C y 134 °C a presión ambiente, o

5

un proceso de fabricación para los compuestos de las fórmulas:



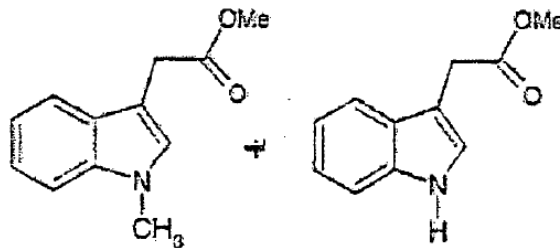
10 que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



con carbonato de dimetilo en presencia de carbonato de potasio (K_2CO_3) y a una temperatura entre 120 °C y 134 °C a presión ambiente, o

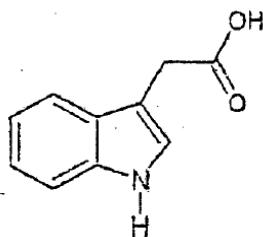
15

un proceso de fabricación para los compuestos de las fórmulas:



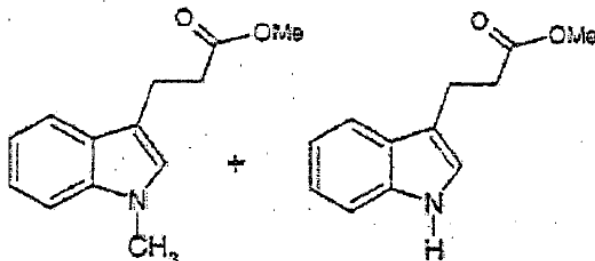
20

que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



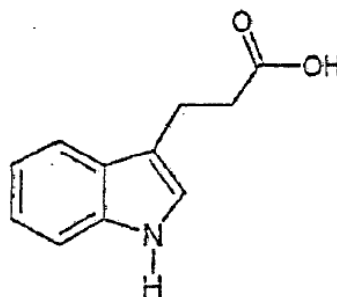
con carbonato de dimetilo en presencia de carbonato de potasio (K_2CO_3) y a una temperatura entre 120 °C y 134 °C a presión ambiente, o

5 un proceso de fabricación para los compuestos de las fórmulas:



10

que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



con carbonato de dimetilo en presencia de carbonato de potasio (K_2CO_3) y a una temperatura entre 120 °C y 134 °C a presión ambiente.

15

2. El proceso de la reivindicación 1, en el que la reacción es a una temperatura entre 126 °C y 130 °C.

3. El proceso de las reivindicaciones 1 a 2, en el que la reacción se realiza en presencia de un disolvente seleccionado del grupo que consiste de N,N-dimetilformamida y 1-metil-2-pirrolidinona.

20

4. El proceso de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la reacción se realiza en presencia de N, N-dimetilformamida.

5. El proceso de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la reacción se realiza en presencia de carbonato de potasio y bromuro de tetrabutilamonio.

25

6. El proceso de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^1 es en la posición 6 y R^2 es hidrógeno.

7. El proceso de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^1 es nitro.

30

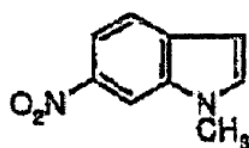
8. El proceso de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^1 es hidrógeno y R^2 es acetonitrilo.

9. Un procedimiento para la preparación de 3-(1-metilindol-3-il)-4-(1-metil-6-nitroindol-3-il)-1H-pirrol-2,5-diona que comprende

35

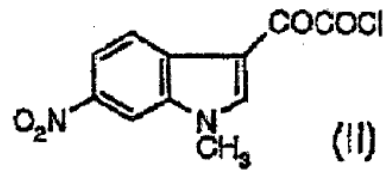
d) una reacción como se define en las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^1 es en la posición 6 y R^2 es hidrógeno; seguido por

e) una reacción del compuesto de fórmula I



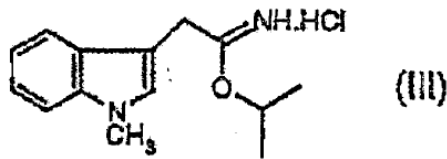
(I)

con (COCl)₂ para obtener un compuesto de fórmula II,



5

y
f) el acoplamiento de un compuesto de fórmula II con un compuesto de la fórmula III



10

10. El uso de un proceso de las reivindicaciones 1 a 8 para la preparación de compuestos de fórmula I.

11. El uso de un proceso de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de 3-(1-metilindol-3-il)-4-(1-metil-6-nitroindol-3-il)-1H-pirrol-2,5-diona.